

УДК 615

АНТИБИОТИКИ И МИКРОЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

С.С. Постников,
А.Н. Грацианская,
М.Н. КостылеваРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. Н.И. ПИРОГОВА

Статья касается последствий (в том числе и глобального масштаба) нерационального применения антибиотиков на примере двух заболеваний: внебольничной пневмонии и антибиотик-ассоциированной диарей. Разбираются некоторые меры по возможной коррекции и профилактике этих последствий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотик, пневмококк, резистентность, антибиотик-ассоциированная диарея, профилактика.

С введения в клиническую практику сначала сульфаниламидов, а затем пенициллина (40-е годы XX века) казалось, что проблема бактериальных инфекций решена навсегда, что и позволило канадскому эпидемиологу В. Стюарту в 1969 г. заявить: «Пришло время закрыть книгу инфекционных болезней. Война против эпидемий выиграна». Однако это суждение оказалось несостоятельным и по прошествии 40 лет ВОЗ вынуждена была констатировать, что резистентность к антибиотикам (АБ) является одной из трех важнейших угроз здоровью человечества, тем самым признав, что микробная устойчивость перестала быть делом одного пациента, а стала всемирной проблемой. Так, только в США и Европейском союзе (ЕС) от полирезистентных инфекций умирает около 50 тысяч больных [12]. Кроме того, в настоящее время не существует принципиально нового класса АБ, в связи с чем все чаще раздаются тревожные голоса, что мы постепенно вступаем в постантибиотическую эру [15].

Возникновение резистентности микробов – закономерное биологическое явление. Убежденность в том, что АБ могут все, привела к созданию и использованию десятков оригинальных препаратов и сотен дженериков, оказавших интенсивное давление на микромир, находящийся как внутри нас, так и вовне, и который вынужденно отреагировал созданием механизмов устойчивости, а также появлением в клини-

ANTIBIOTICS AND
MICROECOLOGY OF HUMANS.S. POSTNICOV,
A.N. GRATSIAKSKAYA, M.N. KOSTYLEVA

The article describes some consequences (in particular global problem – microbial resistance) of the irrational use of antibiotics on the example of two diseases – community acquired pneumonia and antibiotic-associated diarrhea. The authors propose some measures for the possible correction and prophylactic of these consequences.

KEYWORDS: antibiotic, pneumococcus, resistance, antibiotic-associated diarrhea, prophylactic.

ческой практике таких супермикробов как *B. cepacia* и *Achromobacter*, исходно полирезистентных.

Возникновение и распространение резистентности обусловлено не только способностью микроорганизмов развивать устойчивость и существовать в определенной экологической нише, но и возможностью независимого переноса механизмов резистентности между различными видами бактерий с помощью мобильных генетических элементов (плазмид). Так, например, резистентность энтерококков к гентамицину была приобретена от стафилококков [15].

Формирование резистентности, т.е. образование некоторой критической массы бактерий, устойчивой к АБ [23], идет несколькими путями.

ПИЩЕВАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Продукция агропромышленного комплекса, где широко применяют АБ для лечения животных, а в малых дозах для ускорения их роста, оказывает давление на микрофлору. Так, например, в США в 2010 г. с этой целью было израсходовано 13 тысяч тонн АБ [33].

НЕДОБРОСОВЕСТНЫЕ
ПРОИЗВОДИТЕЛИ ЛЕКАРСТВ (ЛС)

В России (РФ) на лекарственном рынке циркулирует от 20 до 40% фальсификата [28], одной из самых частых форм которого является недозирование актив-

ного вещества [2]. В случае с АБ это не только снижение эффективности лечения и удлинения его сроков с ухудшением прогноза, но и возможность «подтолкнуть» микробов к созданию средств защиты.

В значительной части случаев (40%) применение АБ – это самостоятельное (не всегда оправданное) решение родителей, ведь 80% семей в РФ имеют в домашних аптечках АБ, чаще всего это дженерики, качество которых нередко хромает. При этом 17% потребителей пополняют запас по совету знакомых и родственников [28].

Однако самый существенный вклад в возникновение проблемы резистентности вносит медицинское сообщество. Прежде всего, это безрецептурная продажа (4 место среди всех лекарственных средств (ЛС) занимают АБ), при этом, по данным [28], большинство опрошенных (73%) положительно относятся к этому из-за удобства и экономии времени в связи с трудностями попадания к врачу в поликлинике. При покупке ЛС в аптеке треть опрошенных прислушивается к совету фармацевта или приходит с готовым мнением, сформированным медицинскими изданиями, интернетом, передачами о здоровье, рекламой.

При назначении АБ врачи нередко находятся в плену устойчивых заблуждений, что приводит к необоснованному и нерациональному их применению.

Вот наиболее распространенные заблуждения:

1. АБ оказывают жаропонижающий эффект.
2. АБ оказывают противовоспалительное действие.
3. Повышение температуры есть, как правило, проявление инфекции, причем бактериальной (в результате нередко АБ назначаются при любом повышении температуры).

4. АБ нужно назначать при ОРВИ для профилактики пневмонии. Но ведь такие проявления ОРВИ как ринит, катаральный отит, бронхит обладают высоким потенциалом спонтанного выздоровления [2].

В этом случае участковый педиатр или терапевт могут стать одной из ключевых фигур по сдерживанию резистентности.

ВАРИАНТЫ НЕРАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АБ [20]:

1. Назначение АБ при отсутствии признаков бактериальной инфекции (ускорение СОЭ, повышение СРБ и прокальцитонина, нейтрофилез).
2. Выбор АБ без учета предполагаемой флоры и способности накапливаться в органе-мишени.
3. Применение аминогликозидов (АМГ) и β-лактамов без учета их фармакодинамических особенностей.
4. Необъяснимо частое назначение гентамицина, цефазолина и ципрофлоксацина для лечения внебольничной пневмонии (чаще всего пневмококковой этиологии).

5. Необоснованная длительность АБ терапии до полного купирования симптоматики и лабораторных показателей, например, при амбулаторной пневмонии.

6. Неоправданно широкое применение «новых» АБ при сохраненной чувствительности к «старым», например, БГСА к пенициллину.

7. Частая смена АБ.

8. Назначение АБ без учета региональных данных по резистентности различных возбудителей.

9. Назначение АБ при бессимптомной бактериурии.

10. Использование АБ при любых формах инфекционных диарей.

ПОСЛЕДСТВИЯ НЕРАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АБ:

1. Неэффективность лечения с ухудшением прогноза.

2. Рост летальности.

3. Рост резистентности.

4. Количество побочных эффектов (ПЭ) на АБ превышает их частоту на другие ЛС.

5. Избыточная лекарственная нагрузка: вместе с АБ часто назначаются антигистаминные препараты, антимикотики, средства для коррекции дисбиоза, иммуномодуляторы [6, 9].

Состояние с резистентностью в России можно рассмотреть на примере внебольничной пневмонии (ВП) – наиболее частой формы острого инфекционного заболевания легких у детей. Заболеваемость ВП РФ составляет 15%, а общее число больных превышает 1,5 млн в год, с высокой потребностью в госпитализации [29].

Частота ВП в России у детей в возрасте от 1 мес. до 15 лет составляет 4–17 на 1000, а наиболее часто болеют дети в возрасте до 4-х лет (40 на 1000) и у них она является основной причиной смерти [6, 14].

Основным респираторным патогеном ВП среди бактериальных возбудителей является *S. pneumoniae* (70–85%) и если сначала 1990-х гг. пневмококк сохранил свои лидирующие позиции, то он не мог не измениться качественно за этот период [11, 14, 17, 19, 25, 26, 30].

S. pneumoniae – нормальная составляющая микрофлоры верхних дыхательных путей (респираторного биотопа). Существуют по крайней мере 84 различных капсульных типов пневмококков, но большинство инвазивных заболеваний (более 90%) вызываются 23 серотипами. В норме от 5 до 70% людей являются носителями от одного до нескольких типов пневмококков. Уровень носительства среди детей выше, чем у взрослых. У организованных (проживающих или находящихся в коллективе) детей и взрослых уровень носительства максимальный. В условия необоснованного и нерационального применения АБ достаточно

безобидные до поры до времени пневмококки «отличаются» формированием резистентности.

При этом российские данные расходятся с зарубежными: так, в США резистентность пневмококка к пенициллину достигла 43%, а в РФ она не превышает 6–8% [2, 10]. Отчасти это объясняется тем, что пенициллин начал применяться в США с середины 40-х гг. XX века и тогда же А. Флеминг предупреждал, что необходимо воздержаться от его чрезмерного использования для сдерживания резистентности, поскольку уже в 1944 г. были опубликованы данные о потере чувствительности стафилококка к пенициллину [33].

Очень тревожит и то, что резистентность пневмококка к пенициллину довольно часто сочетается с резистентностью к макролидам (кларитромицину и азитромицину – до недавнего времени препараты второй линии при лечении ВП): в азиатских странах 80%, во Франции 58%, в Испании – 36,6%. При этом резистентность пневмококка к макролидам растет опережающим образом, что вынудило врачей в этих странах отказаться от применения макролидов как препаратов резерва [12, 24].

Причина быстрого роста резистентности к макролидам видится опять-таки в их «популярности» – ВП, синуситы, инфекции, передающиеся половым путем, язвенная болезнь желудка и 12 перстной кишки. К тому же некоторые макролиды (эритромицин, азитромицин) могут применяться в период беременности и лактации, а эритромицин, еще и как прокинетики. Кроме того, препараты этой группы имеют меньше в сравнении с АБ других групп количество ПЭ, что расширяет сферу их применения за счет педиатрической и геронтологической практики [8].

В России также отмечается неуклонный рост резистентности пневмококка к азитро- и кларитромицину. Однако отечественные данные расходятся. Округленные цифры по РФ (исследование ПЕГАС [10]) оценивают ее в 8%, а по данным [24] уровень устойчивости к 14 и 15-членным макролидам в Москве и Санкт-Петербурге достигает соответственно 28 и 31%. При этом сохраняется чувствительность к 16-членным макролидам (спирамицин, рокситромицин, мидекамицин, джозамицин), т.к. на них не распространяется действие одного из механизмов резистентности – системы выталкивания АБ из микробной клетки-эффлюкс.

Снизить вероятность формирования резистентности к АБ можно следующими способами [1, 3, 15, 21, 22, 32]:

1. Назначением АБ только по четким клиническим показаниям – наличие признаков бактериальной инфекции.

2. Использованием простейших АБ, например, пеницилина при остром тонзиллофарингите, вызванном БГСА, что, в свою очередь, требует внедрения стрепто-теста.

3. Использованием только коротких курсов АБ, например, для лечения неосложненной мочевого инфекции.

4. Привлечением к сотрудничеству местной бактериологической лаборатории, в идеале оснащенной современной аппаратурой для быстрой (в течение нескольких часов) идентификации возбудителя и определения его чувствительности к АБ, что поможет рационализировать их применение.

5. Строгим контролем над применением АБ в каждом учреждении.

6. Выбором оптимального режима АБ – терапии следует осуществлять с учетом фармакодинамических и фармакокинетических характеристик АБ.

7. При выборе антимикробного препарата необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей.

8. Объяснять пациентам вред несоблюдения режима антибактериальной терапии и опасности самолечения АБ.

9. Использовать в качестве руководства практические рекомендации экспертов, основанных на доказательной медицине.

10. Антибиотикорезистентность как один из основных моментов образования терапевтов и педиатров в области антибактериальной терапии.

Однако эти предложения, обращенные к врачам клинической и амбулаторной практики, носят рекомендательный и, следовательно, необязательный характер. Поэтому хотя бы в ряде случаев нужны административные меры с неукоснительным их исполнением, как это было осуществлено в одном из хирургических стационаров Нижнего Новгорода [21]. Ограничительная политика администрации по уменьшению потребления АБ исходила из современных рекомендаций и данных локального бактериологического мониторинга с выделением группы АБ резерва, применение которых было возможно только по решению врачебной комиссии с участием клинического фармаколога. В результате жесткого контроля за исполнением удалось добиться значительного снижения потребления АБ и уменьшение затрат на их покупку на 37,7% без снижения эффективности лечения.

По нашему мнению, эта инициатива требует расширенного применения.

Однако помимо ограничительной политики с обязательным участием клинического фармаколога в стационаре для сдерживания антибиотикорезистентности требуются и другие меры:

1. Создание группы контроля нозокомиальных инфекций и антибиотикорезистентности;

2. Участие госпитального эпидемиолога в:

а) выявлении внутрибольничных вспышек;

б) отслеживании динамики внутрибольничной передачи инфекций;

в) определении группы риска;

г) изоляции больных с мультирезистентными штаммами [18].

Еще одной общеклинической проблемой, связанной с применением АБ, является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД).

По определению (ВОЗ-2004) ААД – это 3 и более эпизода неоформленного стула на фоне применения АБ или в течение 4–8 недель после их отмены, если не выявлено других причин.

В педиатрической практике ААД встречается чаще (6,2–80%), чем во взрослой (5–30%), что объясняется более частым назначением АБ у детей; в стационаре чаще (25%), чем в поликлинике (11%), а в хирургических чаще (10%), чем в соматических отделениях (2,7%), что связывается с разным объемом лекарственной нагрузки [7, 16, 31].

ФАКТОРЫ РИСКА ААД:

1. Возраст менее 2-х лет и старше 65 лет (слабая ингибирующая способность фекальной флоры по отношению к *C. difficile*).

2. Искусственное вскармливание (в женском молоке содержатся бифидогенные факторы – лактоза, олигосахариды, обеспечивающие рост нормальной кишечной микрофлоры).

3. Парентеральное питание (отсутствие «подкормки» для резидентной флоры кишечника).

4. Высокие дозы АБ широкого спектра, большая длительность лечения, комбинация АБ, часть из которых принимается внутрь.

5. Хирургическое вмешательство на брюшной полости.

6. Полихимиотерапия.

7. Хронические заболевания ЖКТ.

8. Длительная госпитализация.

9. Контаминированный медперсонал и объекты больничной среды – пол, стены, постельные принадлежности.

ААД могут вызвать абсолютно все АБ при любом способе введения. Однако наиболее часто ее развитие связано с применением цефалоспоринов (78,6%) – из них с цефиксимом (15–20%); амоксициллин/клавулатата (23–71%); ампициллина (5–10%) [4, 7, 16, 31].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – самый густо населенный микробами биотоп (более 500 видов). Одной из главных функций этой сбалансированной микробной экосистемы является участие облигатной флоры в формировании колонизационной резистентности – микробного антагонизма по отношению к патогенной и условно-патогенной флоре [27].

Основную массу бактерий в тонкой и толстой кишке составляют бифидобактерии, лактобациллы, бактероиды, клебсиеллы, кластридии, колибактерии, стафилококки, при этом первые три представителя (облигатная флора) являются важнейшими стабилизаторами микробиологического благополучия, что в

значительной степени определяет состояние здоровья человека.

На фоне приема АБ подавляется облигатная флора кишечника, что приводит к количественному росту условно-патогенной флоры и ее переходу в патогенные формы (с риском эндогенной инфекции), а также внедрение таких возбудителей как шигелла и сальмонелла («микробиологическая катастрофа»).

К потенциально ассоциированным с ААД условно патогенным микроорганизмам относят *C. difficile*, *C. perfringens*, *S. aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *B. fragilis*.

Клинические проявления ААД варьируют от легкой диареи до гемоколита и, особенно, псевдомембранозного колита (ПМК).

ПМК – острая воспалительная реакция слизистой толстой кишки с гиперсекрецией жидкости в просвет кишечника, вызывается синергидным действием токсинов А и В.

C. difficile, сопровождается высоким уровнем рецидивности (5–64%) и смертности (30%) [5]. Особенно этот вариант ААД опасен при вспышечном характере заболевания в ОРИТ [13].

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДУСМАТРИВАЕТ:

1. Отмена АБ, который спровоцировал ААД.

2. Назначение препаратов, способных восстановить кишечный биоценоз. Согласно рекомендациям Всемирной организации гастроэнтерологов (2011 г.) при ААД доказана эффективность только двух пробиотиков – *Sacharomyces boulardii* и *Lactobacillus rhamnosus* [28].

3. Наиболее часто для лечения варианта ААД, обусловленного *C. difficile* и *S. aureus*, используют ванкомицин и метронидазол.

В заключение хочется сказать, что микромир хотя и безмолвен, но не безответен и на лекарственную агрессию реагирует своими мерами – снижением чувствительности к применяемым АБ и изменением состава микрофлоры кишечника с развитием ААД. И, к сожалению, в борьбе двух миров – макро- и микромира победу все чаще одерживает микромир.

Однако авторов не следует понимать как противников АБ, которые спасают миллионы жизней. Поэтому речь может идти только о рациональном применении АБ и мерах, направленных на уменьшение последствий их использования, т.е. о своеобразной политике в области АБ-терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов «Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике». Российские практические рекомендации. Краткая версия. М., 2014.

2. **АНДРЕЕВА И.В., СТЕЦЮК О.У.** Заблуждения врачей об антибиотиках как причина нерационального применения антимикробных препаратов в клинической практике // Клиническая фармакология и терапия. 2008. Т. 17, № 2. С. 11–15.
3. **АСТАШКИН Е.М., КНЯЗЕВА А.И., ЛЕОНОВА Е.С. и др.** Обнаружение гена карбопенемазы OXA-48 в изоляте *Enterobacter cloacae*, выделенном в нейрохирургическом ОРИТ в Москве // Клиническая микробная и антимикробная химиотерапия (тезисы XVII международного конгресса МАК МАХ по антимикробной терапии). 2015. Т. 17, № 2. С. 14.
4. **БАБИЧ М.В., НЕДБАЙН Н.П.** Результаты мониторинга неблагоприятных побочных реакций на фоне антибактериальной терапии в условиях многопрофильного стационара // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия (тезисы XVII международного конгресса МАК МАХ по антимикробной терапии). 2015. Т. 17, № 2. С. 17.
5. **БЕЛЬМЕР С.В.** Дисбактериоз кишечника как осложнение антибактериальной терапии. Детские инфекции. 2007. Т. 6, № 2. С. 44–48.
6. **ГЕППЕ Н.А., СНЕГОЦКАЯ М.Н., ЕВДОКИМОВ Е.М.** Внебольничная пневмония. Диагностика и лечение // Практика педиатра. 2005. Октябрь. С. 3–7.
7. **ЗАХАРОВА И.Н., СУГЯН И.Г.** Антибиотик-ассоциированная диарея у детей и их профилактика Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. № 5. С. 44–52.
8. **КАРПОВ О.И.** Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденции противостояния // Фарматека. 2004. № 3–4. С. 83–87.
9. **КЛЮЧНИКОВ С.О.** Полипрагмазия: пути решения проблемы // Детские инфекции. 2014. № 4. С. 36–40.
10. **КОЗЛОВ Р.С., СИВАЯ О.В., КРЕЧИКОВА О.И. и др.** Динамика резистентности *S. pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (результаты многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010. Т. 12, № 4. С. 329–341.
11. **КОРОИД Н.В., ЗАПЛАТНИКОВ А.А., МИНГАЛИМОВА Г.А., ГЛУХАРЕВА Н.С.** Внебольничная пневмония у детей: диагностика и лечение // РМЖ. 2011. № 22. С. 1365–1370.
12. **КУЦЕНКО М.А., ЧУЧАЛИН А.Г.** Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: роль и место респираторных фторхинолонов // Медицинское обозрение. 2013. № 5.
13. **КЫРФ М.В., ЩЕВЕЛЁВА Л.В., ПЕРЕВАЛОВА Е.Ю.** Актуальность проблемы антибиотик-ассоциированных диарей у пациентов ОРИТ в России // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия (тезисы XVII международного конгресса МАК МАХ по антимикробной терапии). 2015. Т. 17, № 2. С. 34.
14. **ЛЕВИНА А.С., БАБАЧЕНКО О.В., ШАРИКОВА Е.В. и др.** Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста // Пульмонология. 2014. № 5. С. 62–66.
15. **ЛЕОНАРД А.** Антибиотики: современная точка зрения // Лечащий врач. 1998. № 1. С. 30–33.
16. **МАЕВ И.В., ДИЧЕВА Д.Т., АНДРЕЕВ Д.Н.** Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: доказательная эффективность терапии // Участковый педиатр. 2013. № 4. С. 25.
17. **МАНЕРОВ Ф.К.** Новые подходы к лечению доказанной и предполагаемой пневмококковой пневмонии // Педиатрия. 1992. № 10–12. С. 36–39.
18. Межрегиональная общественная организация альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов. «Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России». Российские национальные рекомендации. М., 2012.
19. **ПРОТАСОВА И.Н., ПЕРЬЯКОВА О.В., ИЛЬЕНКОВА Н.А.** Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей // Пульмонология. 2014. № 5. С. 78–81.
20. **РАЧИНА С.А., КОЗЛОВ Р.С., ШАЛЬ Е.П. и др.** Анализ антибактериальной терапии госпитализированных с внебольничной пневмонией пациентов в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармако-эпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009. Т. 11. С. 66–78.
21. **РУИНА О.В., ХАЗОВ М.В., ТОТМИНА Т.Б., МУХИНА О.Г., КИРЕЕВ Д.А.** Роль административных ограничений в оптимизации потребления антибиотиков в хирургическом стационаре // Клиническая микробная и антимикробная химиотерапия (тезисы XVII международного конгресса МАК МАХ по антимикробной терапии). 2015. Т. 17, № 2. С. 41.
22. **САФРОНЕНКО Л.А., ЛУКАШЕВИЧ М.Г., СЕЛИНА А.Н., БУТКО И.А.** Экспресс-диагностика этиологии тонзиллофарингита в практике детского стационара // Клиническая микробная и антимикробная химиотерапия (тезисы XVII международного конгресса МАК МАХ по антимикробной терапии). 2015. Т. 17, № 2. С. 42.
23. **СИДОРЕНКО С.В.** Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом // Клиническая микробная и антимикробная химиотерапия. 2001. Т. 3, № 4. С. 301–315.
24. **СИДОРЕНКО С.В., ВОЛКОВА М.О., КАЛИНОГОРСКАЯ О.С., БЕЛАНОВ С.С., ГОСТЕВ В.В.** Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae*: клиническое значение и тенденция распространения // Вестник практического врача. 2014. № 2. С. 9–15.
25. **СОРОКА Н.Д., ГОМОЗКОВА С.П., ИЛЬИНА И.В., КРЕЧМАР Е.А.** Клиническая эффективность азитромицина в лечении пневмонии у детей // Вопросы современной педиатрии. 2006. Т. 6, № 3. С. 58–62.

26. Таточенко В.К., Фёдоров А.М. Алгоритмы антибактериального лечения внебольничной терапии у детей // Детский доктор. 2000. № 2. С. 14–17.
27. Урсова Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике. Руководство для врачей. М., 2013.
28. Хосева Е.Н. Оптимизация системы контроля эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных средств отечественного производства». Автореф. дис... докт. мед. наук. М., 2014.
29. Чучалин А.Г., Белевский А.С., Семко Я.В. и др. Эффективность и безопасность джозамицина при лечении нетяжелой внебольничной пневмонии в рутинной клинической практике: результаты перспективной многоцентровой наблюдательной программы // Пульмонология. 2014. № 5. С. 57–61.
30. Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Мизерницкий Ю.А., Розинова Н.Н., Манеров Ф.К., Волков И.К. Внебольничная пневмония у детей // Вестник практического врача. 2012. № 1. С. 28–32.
31. Щербаков П.А. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей – особенности коррекции микрофлоры // Человек и лекарство – Казахстан. 2012, № 10 (14). С. 77–83.
32. ARENA F. Novel rapid approach for antimicrobial susceptibility testing // Клиническая микробная и антимикробная химиотерапия (тезисы XVII международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии). 2015. Т. 17, № 2. С. 11.
33. SPELLBERG B., BARZTLETT G., GILBERT D.N. The future of antibiotics and resistance // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. P. 299–302.

Постников Сергей Сергеевич,
д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии
РНИМУ им. Н.И. Пирогова,

Грацианская Анна Николаевна,
к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии
РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Костылева Мария Николаевна,
к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии
РНИМУ им. Н.И. Пирогов, заведующая отделением клинической фармакологии Российской детской клинической больницы.

☛ 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
тел.: + 7 (916) 491-08-31, e-mail: kostyleva_m_n@rdkb.ru